

# Farmacología social de la prescripción de antidepresivos en indicaciones no registradas desde la perspectiva de una medicina globalizada

En este análisis abordamos la realidad social del consumo de antidepresivos, su entorno, y los factores determinantes desde la perspectiva de la farmacología social<sup>1,2</sup>. Los contenidos de este trabajo se basan en la cultura sanitaria de los Estados Unidos, y aunque no representan a nuestra sociedad, podemos establecer paralelismos en algunas parcelas de nuestro entorno. En esta contribución se evalúa el creciente fenómeno de utilizar un medicamento fuera del contexto legal, o de la indicación que ha sido investigada (la registrada mediante ensayos clínicos con el rigor de la excelencia).

In this analysis we are raising the social reality of the antidepressant use, its environment and the main factors from a pharmacology social perspective<sup>1,2</sup>. The contents of this job are based in the health culture of the United States, and although they don't reflect our society, we can show similarities with some areas of our environment. In this text we evaluate the increasing use of medicines out of the legal context, or the indication for which they are prescribed (recorded through clinical trials with the excellence rigour).

**Key words:** *antidepressant, legal context, health culture*

**José Luis Alloza.** Farmacólogo clínico. Depart. de Farmacología. Facultad de Medicina. Univ. Alcalá de Henares( Madrid)

## IMPORTANCIA DEL 'OFF-LABEL' EN EL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS

El mercado de los antidepresivos se caracteriza por su tamaño, crecimiento rápido, gran volumen de ventas, sustanciales beneficios y fuerte competitividad. En la última década se han desarrollado un amplio número de compuestos con aportaciones importantes al manejo de la depresión, que cuentan con las bases terapéuticas para la comercialización de indicaciones concretas, pero hay fuertes contrastes en la experiencia clínica, en la aplicación del conocimiento, y en la obtención de resultados en los pacientes. En general el nuevo arsenal terapéutico aporta resultados positivos frente a la enfermedad, pero no hay mucho que destacar entre los fármacos del mismo grupo terapéutico, con resultados clínicos muy parecidos. El 70% de la población con depresión grave se beneficia de estos fármacos, y mejora tan pronto los utiliza. Entre los nuevos antidepresivos y los 'antiguos' antidepresivos (tricíclicos, heterocíclicos, IMAO) existen notables diferencias en cuanto al perfil de los efectos adversos, la toxicidad por sobredosis; entre los de segunda generación no hay diferencias sustanciales en la eficacia y en la efectividad entre ellos, y

en cuadros graves, la respuesta positiva al tratamiento puede ser superior con los clásicos<sup>3</sup>.

Los medicamentos comercializados deben prescribirse en las indicaciones autorizadas (*on-label*). La prescripción de un medicamento para otra indicación distinta a la aprobada (*off-label*) hay que mirarla con lupa, por la falta de información del prescriptor, y por los riesgos potenciales para el paciente que recibe tal medicamento. Aunque vivamos en una sociedad de consumo, no es ético aceptar que los medicamentos sirven para todo equiparándolos a cualquier otro bien, y que su utilización sea indiscriminada para solucionar cualquier problema de la vida normal, para los cuales contamos con nuestros propios mecanismos de adaptación. El deseo de bienestar, de tener una buena salud no tiene precio. Es precisamente el mismo médico prescriptor quien con sus conocimientos genera una mayor demanda de cuidados médicos (*tabla 1*).

La FDA define *off label prescribing* (prescripción no registrada) como el uso de la prescripción médica de un medicamento para una indicación no mencionada en su registro, que incluye además las variaciones de la forma farmacéutica, el régimen de administración, la población diana, u otra alternativa. La prescripción *off-label* es una característica particular del sector sanitario en EEUU. Es más, es legal en este país.

### Tabla 1. SOCIEDAD ACTUAL Y CONSECUENCIAS DEL VALOR RELATIVO DEL MEDICAMENTO

#### GLOBALIZATION, MEDICINES & SOCIAL PHARMACOLOGY (1)

- Today: ...more than healing. care, beauty, and "eternal youth"
- Medicalization
- Life style drugs: a pill for everything
- Today "medicines" means:
- A distinction in the western culture
- An "essential" in any home
- A power in hands of individuals, to get "autonomy"
- Drug information is splited elsewhere (internet), but quality?
- Mass-media and "high expectations" on new drugs
- A "symbolic" memory of a visit to the doctor ("symbolic token")
- Doctors write a prescription "just in case" ...
- And more...

(1) Conferencia (J.L. Alloza): "Social Pharmacology. Outlook and Trends" (8 de septiembre de 2008). Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, Farmacología Clínica, Grupo de Farmacología Social, Universidad de Toulouse, Francia. <http://www2.uah.es/vivatacademia/anteriores/n99/docencia.htm>

En EEUU el abuso de la utilización del *off-label*/indicación no registrada va acompañado en algunos casos de soporte científico basado

en hechos comprobados, y se extiende particularmente a determinados centros de la atención médica. Aunque esta actividad puede ser un camino exploratorio hacia la innovación en la práctica clínica, no es menos cierto que hay grandes dudas sobre los efectos adversos en los pacientes y costes de medicación añadido al sistema de salud. Todo estaría mejor si la compañía del producto tramitara el registro con sus exigencias, para las “nuevas indicaciones”.

## LA ACTUALIDAD DEL SECTOR FARMACÉUTICO EN EEUU

Gracias a la industria farmacéutica por su I+D disponemos de un mejor arsenal terapéutico, a expensas de un desarrollo de coste muy elevado, y no desprovisto de grandes riesgos económicos. La empresa farmacéutica necesita el retorno de la inversión más los beneficios para perpetuar su existencia. Es tradicional el papel del Tufts Center for the Study of Drug Development que hace el del desarrollo de fármacos. El ‘efecto tijera’ es constante, y el gasto de comercializar a nivel mundial hace años que supera los mil millones de euros, con incrementos anuales considerables<sup>4</sup> (figuras 1 y 2).

La contrapartida a tanto esfuerzo del desarrollo consiste en el reconocimiento de los beneficios a las compañías investigadoras. Hemos podido apreciar que entre los 20 primeros productos de mayor venta en EEUU para el año 2006 había cinco del área de la psicofarmacología (quetapina, venlafaxina, risperidona, escitalopram, olanzapina) con ventas comprendidas entre los 2.400 y 3.000 millones de dólares anuales.

En la actualidad la industria se ve presionada por distintos medios, lo que limita que se haga visible su parte benefactora ante la sociedad, debido a las conductas negativas de algunas prácticas corporativas. Una parte de la crítica negativa esta relacionada con la denominada ‘publicidad directa al consumidor’ de sus medicamentos (*direct-to-consumer advertising*, DTCA), en particular los más recientes, y consecuentemente más caros, que tienen un impacto muy importante en la prescripción, con una proporcionalidad directa (a más presión más prescripciones)<sup>5</sup>. Un país donde el sistema sanitario casi nada tiene que ver con el nuestro, y donde la controversia del tema todavía perdura. En 2003 esta publicidad DTCA orientada a la prescripción médica supuso 3.200 millones de dólares. Esta situación afortunadamente no ha podido suceder en Europa habida cuenta de su prohibición por los artículos 86, 87 y 88 de la Directiva

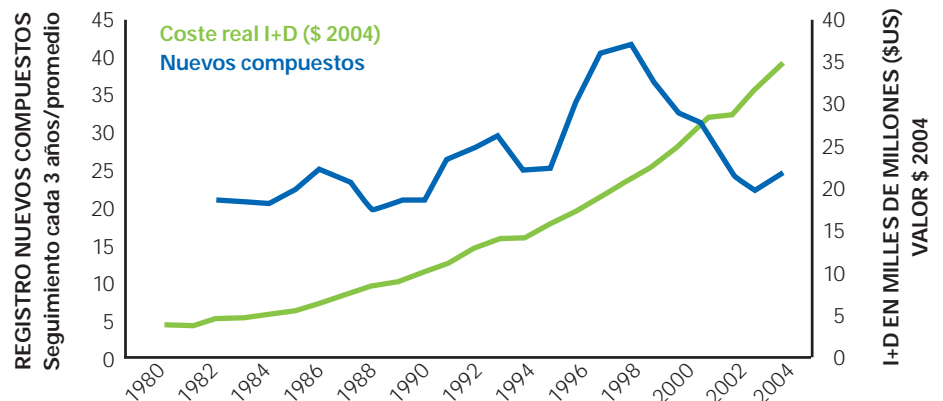
2001/83/EC, que ha producido sus efectos y críticas<sup>6,7</sup> y confiamos que el vicepresidente de la Comisión Europea, Günter Verheugen, no atente contra los intereses del paciente. Podemos decir que la DTCA esta prohibida en todo el mundo occidental a excepción de EEUU y Nueva Zelanda. Con todo, nos extraña que recientemente vuelven a reaparecer los intereses de importar esta cultura a Europa, que nada tiene que ver con la buena información al paciente y que contrasta con las conclusiones de nuestro estudio sobre las necesidades del buscador de información para con los productos registrados en Internet, donde solicitábamos a la Administración una web oficial para estos menesteres<sup>9</sup>.

Además existen los movimientos de animadversión contra la industria farmacéutica, por ejemplo Pharmageddon, que es un movimiento que se define a sí mismo como “la perspectiva para un mundo en el cual los medicamentos y la propia medicina producen más enfermedad que salud, y cuando además el progreso médico hace más daño que bien”.

Consideran la necesidad de investigar y explorar los riesgos, así como la identificación de los factores y características que los definen. Y responsabilizan a la industria farmacéutica de la comercialización de productos de “estilo de vida” en lugar de satisfacer las necesidades reales, en un entorno de “medicalización” y deshumanización. Además le atribuyen que los reclamos exagerados de la eficacia de un medicamento ya no son la excepción, sino la regla<sup>10</sup>.

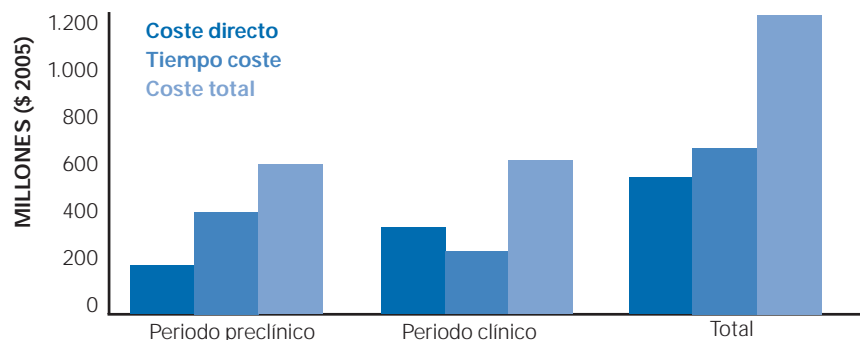
En la actualidad se ha producido una alarma de resonancia internacional por el crecimiento extraordinario de prescripciones sin la indicación oficial. Para ciertos casos las “nuevas” indicaciones han tenido algún diseño de estudio clínico pero fuera del contexto del marco legal de los registros y auditorías oficiales. Los resultados de estas comprobaciones clínicas aparecen publicados en revistas con *peer-reviewers* y reciben el beneplácito de las autoridades académicas y de la misma FDA (Food and Drug Administration, Agencia del Medicamento). En Europa este tipo de salto

**Figura 1. “EFECTO TIJERA” DE LA COMERCIALIZACIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS Y EL COSTE DE LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN LOS ESTADOS UNIDOS**



Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EEUU

**Figura 2. COSTES DE LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PARA UN NUEVO PRODUCTO BIOFARMACÉUTICO REGISTRADO EN ESTADOS UNIDOS**

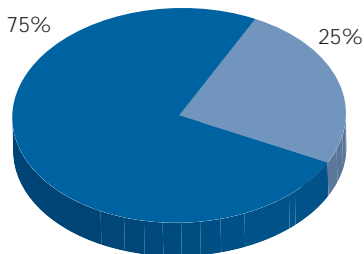


DiMasi and Grabowski, Managerial and Dec Econ 2007; 28 (4-5): 469-79. Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EE.UU.

**Figura 3. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS EN CUANTO A PRESCRIPCIONES CON INDICACIONES REGISTRADAS Y NO REGISTRADAS EN PACIENTES PERTENECIENTES AL PROGRAMA MEDICAID DE GEORGIA, EE.UU**

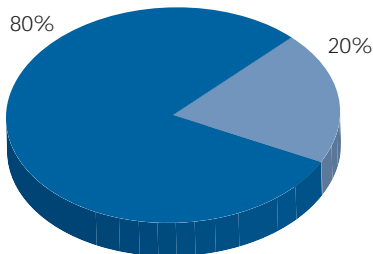
Indicaciones no autorizadas  
Indicaciones autorizadas

1] ANTIDEPRESIVOS (N=62.289 pacientes)



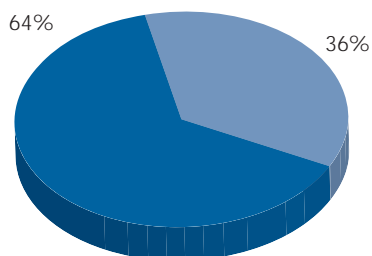
**Figura 4. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTICONVULSIVANTES EN CUANTO A PRESCRIPCIONES CON INDICACIONES REGISTRADAS Y NO REGISTRADAS**

2] ANTICONVULSIONANTES (N=48.049 pacientes)



**Figura 5. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS EN CUANTO A PRESCRIPCIONES CON INDICACIONES REGISTRADAS Y NO REGISTRADAS**

3] ANTIPSICÓTICOS (N=33.406 pacientes)



qualitativo por el que ‘nuevas’ indicaciones distintas a la aprobada puedan ser utilizadas con el beneplácito oficial no se acepta. Las reglas de EEUU sin embargo son claras: mientras el médico puede hacer prescripciones *off-label* está terminantemente prohibido que la compañía haga promoción de estas indicaciones no registradas. El quebrantamiento reite-

rado de esta norma por una importante compañía farmacéutica ha conducido a una multa de 2.500 millones de dólares americanos impuesta recientemente por el Departamento de Justicia estadounidense, y que supone el mayor récord logrado hasta la fecha<sup>11,12,13,14</sup>.

Las compañías farmacéuticas que invierten en I+D reciben una gran presión por sus accionistas a que magnifiquen los resultados antes que los productos con marca, pierdan la propiedad industrial, y aparezcan los genéricos. Una compañía líder puede desear o no comercializar (mediante el rigor y la inversión en un ensayo clínico controlado) la indicación nueva por razones comerciales. (Un ejemplo de desarrollo de un producto comercializado en otra indicación lo constituye la metformina que de ser un agente hipoglucémico se utiliza *off-label* como inductor de la ovulación). Pero también puede suceder que la agencia reguladora (FDA) no acepte los estudios realizados por la compañía manufacturadora para la nueva indicación. Sin embargo lo que realmente hay que tener en cuenta son las contradicciones y contrastes que pueden presentarse en la comunidad científica, ya que las propuestas de nuevos diagnósticos/indicaciones como por ejemplo la “fobia social” genera dudas en la aceptación científica.

### USO DE PSICOFÁRMACOS EN INDICACIONES NO REGISTRADAS

En la Unión Europea los niños y pacientes ancianos son un ejemplo de ‘poblaciones huérfanas’. La necesidad de hacer estudios específicos sobre estas poblaciones de riesgo se hace sentir en todas partes. En EEUU se están conduciendo en la actualidad más de 200 ensayos clínicos en niños y adolescentes, y muchos de ellos incluyen fármacos que en la actualidad se emplean en la población adulta. Desde el 26 de julio de 2008, la industria farmacéutica europea tiene que investigar los nuevos fármacos en desarrollo para el uso infantil, cuya información debe aparecer en el *dossier* presentado a registro como establece el Reglamento (CE) Nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006<sup>15</sup>. Se trata de generar los cauces para que se corrija la deficiencia de conocimientos en los tratamientos de los niños, habida cuenta de que por encima del 50% de los medicamentos prescritos a éstos, ni han sido estudiados y ni autorizados para su utilización pediátrica.

En la atención primaria de nuestro entorno

el uso de psicofármacos ha aumentado en los últimos años considerablemente, como exponemos posteriormente. Es muy frecuente ver que la prescripción este desviada, buscando resultados terapéuticos en indicaciones que no están reconocidas en el registro de los medicamentos. Así podemos citar los trastornos de personalidad, dependencias y conductas disfuncionales, y que por otra parte podrían encajar como una variante del “uso compasivo” oficial.

De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada sobre el tema, tenemos la impresión que la utilización de la prescripción *off-label* ha ido creciendo en los EEUU a gran velocidad durante los últimos años. Un estudio realizado Radley *et al.*<sup>16</sup> se refiere a 160 medicamentos de frecuente prescripción y su utilización “*off-label*”, mediante el análisis de 150 millones de prescripciones de este tipo. En este estudio la utilización *off-label* de anticonvulsivantes alcanza el 46%, para con la gabapentina el 83% y para la amitriptilina el 81%. Una de las conclusiones consiste en afirmar que el 21% del uso del arsenal terapéutico de EEUU corresponde a prescripciones *off-label*. Los autores critican que se comprometa la seguridad del paciente, así como el despilfarro en medicamentos por su mala utilización.

Podemos establecer que en EEUU la prescripción de fármacos para indicaciones no aprobadas casi resulta ser la regla. Un trabajo publicado por Chen *et al.* en 2006 hacía mención a esta consideración<sup>17</sup>, y por simplificación nos remitimos a las figuras 3, 4 y 5. En referencia a los cinco antidepresivos de la escala superior, los porcentajes de estas indicaciones *off-label* fueron del 67% para sertralina, 81% para amitriptilina, 67% para paroxetina, 67% para fluoxetina, y 66% para trazodona.

Un estudio reciente de Walton SM *et al.* en *Pharmacotherapy*<sup>18</sup> ha despertado gran curiosidad en los medios de comunicación por lo llamativo de sus datos. Distintos periódicos de gran tirada de EEUU se han hecho eco del artículo arriba mencionado (*USA Today*<sup>19</sup>, *The Wall Street Journal*<sup>20</sup>; *WebMD Health News*<sup>21</sup>; *HealthDay*<sup>22</sup>) que cuestionan las pruebas que conducen a que antipsicóticos y antidepresivos se utilicen fuera de la indicación registrada, esto es *off-label*. La crítica afecta en primer lugar a la carencia de soporte científico, pero también a la seguridad del paciente y al coste inapropiado que se produce socialmente. La crítica no se centra en decir que dichas utilidades sean malas, sino que no hay hechos científicos que lo justifiquen.

Desde el punto de vista del médico prescriptor hay afán exploratorio en tratamientos

novedosos porque tanto la depresión como las psicosis son difíciles controlar. A nuestro entender este escenario no se corresponde con los criterios de la medicina científica orientada al tratamiento individualizado, que consiste en evaluar los condicionantes genéticos que pueden modificar la variabilidad de la respuesta. De ahí que muchos médicos y farmacólogos soliciten que se monitoricen estas prácticas de *off-label*. Los mismos representantes de la industria farmacéutica estadounidense emiten sus comentarios sobre la ilegalidad de promocionar sus productos con indicaciones no registradas, *off-label*. En la tabla 2 se cita una relación de fármacos, la indicación apropiada y el motivo del *off-label*.

Entre todos ellos va en cabeza la quetiapina, comercializado en España como antipsicótico con indicaciones en la esquizofrenia y tratamiento a corto plazo de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. El 76% de las prescripciones de los médicos estadounidenses para con este fármaco se realizan en el contexto de *off-label*, esencialmente para el mantenimiento de la fases maníacas de la depresión bipolar. El precio del mercado de este medicamento por prescripción es de 207 dólares. En 2004 la FDA impuso a este producto la advertencia *black box* del riesgo de producir hiperglucemias, hipertensión y diabetes. También en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de muerte.

Uno de los factores que incentiva la prescripción *off-label* está relacionado con la baja satisfacción percibida en las indicaciones registradas por el médico. Un estudio documenta que la satisfacción terapéutica es estadísticamente superior en las indicaciones del registro en comparación con el *off-label*. Para con los antidepresivos de segunda generación una explicación relacionada con la sobre-prescripción no registradas sería que el número de éstas sean inferiores a los antidepresivos clásicos, y la pretensión de ampliar sus horizontes. Se ha producido un desplazamiento de las benzodiazepinas (ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones emocionales no específicas) por los nuevos antidepresivos. Son muchos los cuadros nosológicos donde se prescriben antidepresivos (*off-label*). Así pues, se usan en trastornos alimenticios, fobias, estrés, enuresis, incontinencia urinaria, esto es, en una infinidad de cambios del humor asociados a estados de la vida (duelo, abandono, pérdida laboral) que se podrían resolver de otra manera. La mirtazapina se utiliza en la ansiedad cuando su indicación es la depresión.

El problema al que hoy nos enfrentamos es la ‘medicalización’<sup>23</sup>, un problema bastante generalizado que hace dirigir la prescripción a los antidepresivos, esto es, que un síntoma aislado se trate fuera del contexto de la depresión. En otras palabras, hay muchos pacientes que son tratados con antidepresivos en indicaciones no reguladas, y hay pacientes —por el contrario— que carecen de su diagnóstico de depresión y de su tratamiento.

## LA REALIDAD CLÍNICA DE LA DEPRESIÓN Y SU TRATAMIENTO

Es necesario clarificar los trastornos depresivos, su entorno social y su tratamiento, pues ha sido motivo de crítica en distintos periódicos de la prensa nacional<sup>24</sup>.

La depresión es una enfermedad psiquiátrica con una prevalencia y alta discapacidad física que oscila entre el 3% y el 5%, y carece de fronteras en su expansión. La pregunta es: ¿el aumento de pacientes con depresión se debe a un mejor diagnóstico, o es que realmente aumenta la depresión en el mundo? A lo largo de la vida puede presentarse entre un 10% y un 20% de la población. Esta patología aumenta con la edad, y las mujeres duplican a los hombres. Además hay un salto cualitativo, pues a partir de los 55 años la prevalencia de la misma corresponde a los dos tercios de la enfermedad. El pronóstico de esta entidad nosológica es mucho peor cuando se combina con la ansiedad. Además tan solo un tercio de los pacientes con depresión están debidamente diagnosticados. Y en cuanto a los tratados, el incumplimiento terapéutico es del 20%. En EEUU se estima que un 16% de los individuos a lo largo de su vida la padecerán, con repercusiones económicas de unos 83.100 millones de dólares anuales. A nivel mundial

el 35% de los pacientes neurológicos tienen por diagnóstico depresión, que en datos de la OMS se corresponden con 121 millones de personas.

En la clasificación de los síndromes depresivos se utiliza el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-IV] de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana atendiendo a trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo (donde se incluyen dos subtipos el trastorno afectivo estacional y la depresión posparto). Aunque permite clasificar la mayoría de pacientes, hay particularidades como “depresión neurótica” o “depresión atípica” que dan pie a diversas interpretaciones. La estrecha relación entre depresión y los estados de ansiedad conducen a perder concreción diagnóstica entre un estado y otro. Como existe la posibilidad de compartir las bases patogenéticas, así como síntomas iniciadores del cuadro es de notar que determinados pacientes con ansiedad responden bien a los antidepresivos, puesto que existe la potencialidad de que a partir de la ansiedad se llegue a la depresión.

Un estudio reciente de la utilización de los antidepresivos actuales nos muestra que estos fármacos no aportan diferencias significativas en la clínica que permitan hacer distinciones manifiestas entre ellos. Es decir, que de forma singular se signifique alguno entre el grupo aportando el valor de una mayor eficacia, o bien de la efectividad, así como mejoras distintas para con indicadores como los de calidad de vida de estos pacientes<sup>25</sup>. En definitiva, que en términos generales no exista una base que permita separar con nitidez a uno respecto a los demás, y que justifique ventajas ostensibles sobre el resto para tratar la depresión<sup>26</sup>.

Los medicamentos para la depresión se sitúan entre los más costosos, y ante la alta prevalencia de diagnósticos de depresión en el

**Tabla 2.** DISTINTOS EJEMPLOS DE ‘OFF-LABEL’ DONDE SE DISTINGUEN NUEVE PSICOFÁRMACOS, DE ELLOS SEIS ANTIDEPRESIVOS

FÁRMACOS	INDICACIÓN APROBADA (EEUU)	USO OFF-LABEL (EEUU)
Quetiapina	Esquizofrenia	Trastorno bipolar (mantenimiento)
Warfarina	Fibrilación auricular	Enfermedad arterial coronaria
Escitalopram	Depresión	Trastorno bipolar
Risperidona	Esquizofrenia	Trastorno bipolar (mantenimiento)
Montelukast	Asma	EPOC
Bupropión	Depresión	Trastorno bipolar
Sertralina	Depresión	Trastorno bipolar
Venlafaxina	Depresión	Trastorno bipolar
Celecoxib	Depresión	Trastorno bipolar
Lisinopril	Hipertensión	Enfermedad arterial coronaria
Duloxetina	Depresión	Trastornos del sueño
Trazodona	Depresión	Trastornos del sueño
Olanzapina	Esquizofrenia	Depresión
Epoetina alfa	Fallo renal crónico	Anemia por enfermedad crónica

momento actual, el consumo se dispara y genera la alerta económica del Sistema Nacional de la Salud, la “sostenibilidad del Sistema Nacional de la Salud”, y en la sociedad en su conjunto.

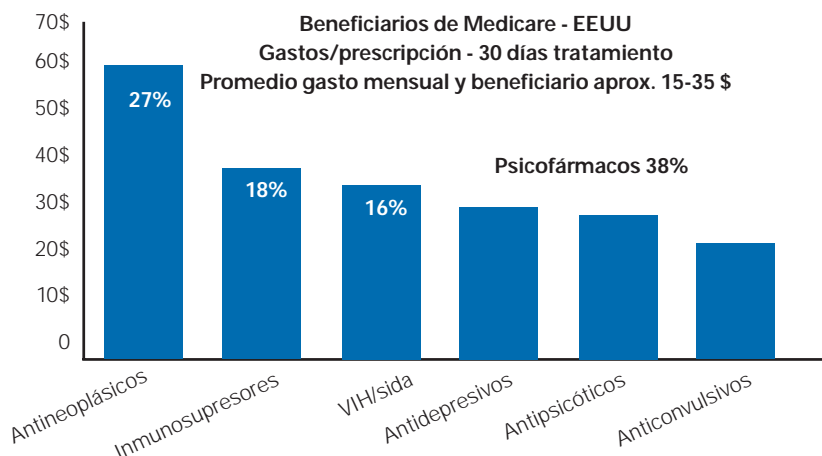
En Estados Unidos el uso de psicofármacos es muy considerable. El sistema de salud Medicare de EEUU nos sirve de referencia en la generación de las consecuencias del *off-label*. El primer grupo terapéutico de consumo son los psicofármacos, con una participación del 38% (figura 6).

## CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS EN ESPAÑA

En España hay una población de cuatro millones de pacientes que reciben antidepresivos. Sin embargo, los que tienen un diagnóstico de depresión son muchos menos, unos 2,9 millones. De aquí podemos deducir que hay más un millón de pacientes que reciben estos medicamentos antidepresivos, por motivos diferentes, con indicaciones que pueden tener un solapamiento. En esta parcela de “otras indicaciones” se encuentran los trastornos de ansiedad generalizada (682.000), trastornos de la angustia (308.000), trastornos bipolares (317.000). En cuanto a los antidepresivos más utilizados de la segunda generación podemos citar a la paroxetina (17%), escitalopram (19%), fluoxetina (15%), venlafaxina (14%), sertralina (10%), citalopram (10%), mirtazapina (6%), duloxetina (7%), fluvoxamina (2%) que proceden del estudio “Depresión-Monitor” de la compañía TNS. Es interesante destacar que el comienzo de los tratamientos se distribuye entre médicos psiquiatras (55%), médicos de atención primaria (43%) y otros (neurólogos). Ante estos hechos se deduce que hay muchos médicos prescriptores de antidepresivos en la atención primaria. En cuanto al seguimiento de pacientes y posteriores prescripciones éstas se distribuyen en el 82% en la atención primaria, y en el 18% en los psiquiatras. Es evidente que en nuestro Sistema Nacional de Salud el médico de atención primaria asuma la continuación de los tratamientos iniciales por el médico psiquiatra. En la figura 7 se reseñan los consumos de antidepresivos de segunda generación en España para las entidades nosológicas más frecuentes durante 2008.

El gasto actual de antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo (grupo N6A) está en las cifras de unos 480 millones de euros. Los antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina (N6A4) lo

**Figura 6.** RELACIÓN DE PAGOS POR MEDICARE Y PRESCRIPCIÓN MENSUAL EN UNA CLASIFICACIÓN DE SEIS APARTADOS DEL CONSUMO TOTAL



Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EEUU.

hacen en cifras de aproximadamente 270 millones de euros. Entre los otros antidepresivos de difícil clasificación destacamos la mirtazapina con unos 58 millones, mientras que el grupo de estabilizadores del estado de ánimo lo hacen en alrededor de un millón de euros.

## LA MEDICINA DE LA PRESCRIPCIÓN 'OFF-LABEL'

Es de notar que sin el ‘marketing de la comunicación’ difícilmente el mejor producto farmacéutico llegue a ser prescrito. El límite entre los contenidos de la información regulada y aquella otra “con matices”, como el *off-label* aún queda por determinar. Estas actuaciones favorecen las ventas al sector farmacéutico de una forma extraordinaria. Así por ejemplo, no sería admisible en Europa que un centro de investigación pudiera estar ligado a la promoción de un producto farmacéutico, como en el caso de la risperidona que experimentó un crecimiento de 40 veces en diez años por la indicación de “trastorno bipolar en niños”<sup>27</sup>.

Los médicos son sensibles a toda información que les permita obtener ventajas en el tratamiento de sus pacientes. Aunque lo que vamos a exponer sea propio de Estados Unidos, Europa y la propia ‘globalización’ asimila sus corrientes, por lo que hemos de aceptar en alguna medida que también se dé en España. Aunque sean permisivos en EEUU no es menos cierto que tales procedimientos promocionales violan la legislación en Europa.

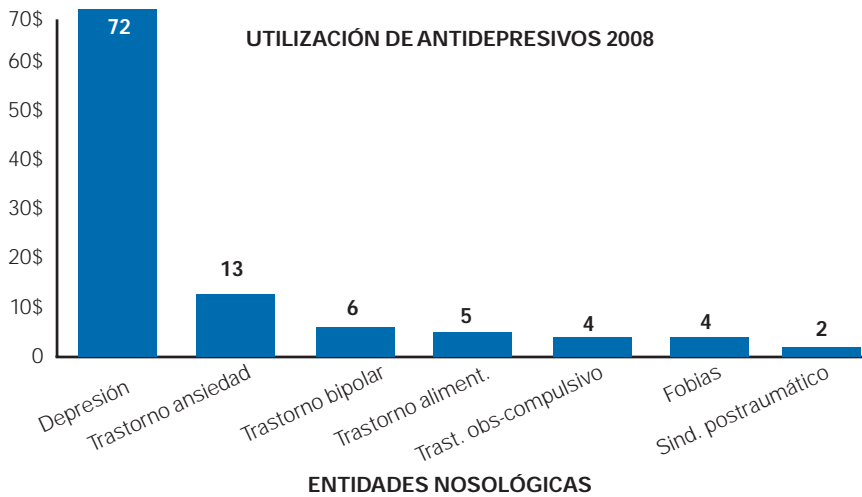
Por otra parte, el médico de Estados Unidos goza de una independencia en la prescripción que no tiene nada que ver con la de nuestros

médicos españoles. El 5 de junio de 1998 la FDA otorgó mayor flexibilidad a la industria para difundir información, tanto para ensayos publicados en revistas científicas, como para usos *off-label*, esto es, que admite la prescripción de medicamentos en un contexto fuera de lo que ha sido registrado, pues entiende que la utilización racional en determinadas circunstancias ayuda al conocimiento médico, y la posibilidad de una posterior revisión de los permisos de comercialización. La FDA ante ciertas críticas que acusan a las fuerzas de ventas de promocionar estas indicaciones no aprobadas ha redactado un manifiesto sobre la entrega de separatas y documentos que han de ser verídicos y no sesgados, y confirma además que, efectivamente, las indicaciones no registradas “pueden ser importantes e incluso llegar a constituir tratamientos de referencia”<sup>28</sup>. Las indicaciones *off-label* no pueden ser promocionadas por la compañía, y cuando hay excesivo celo en estas prácticas puede suceder que sea el mismo paciente quien la lleve a juicio<sup>29</sup>.

Los médicos obtienen información de nuevas indicaciones a través de:

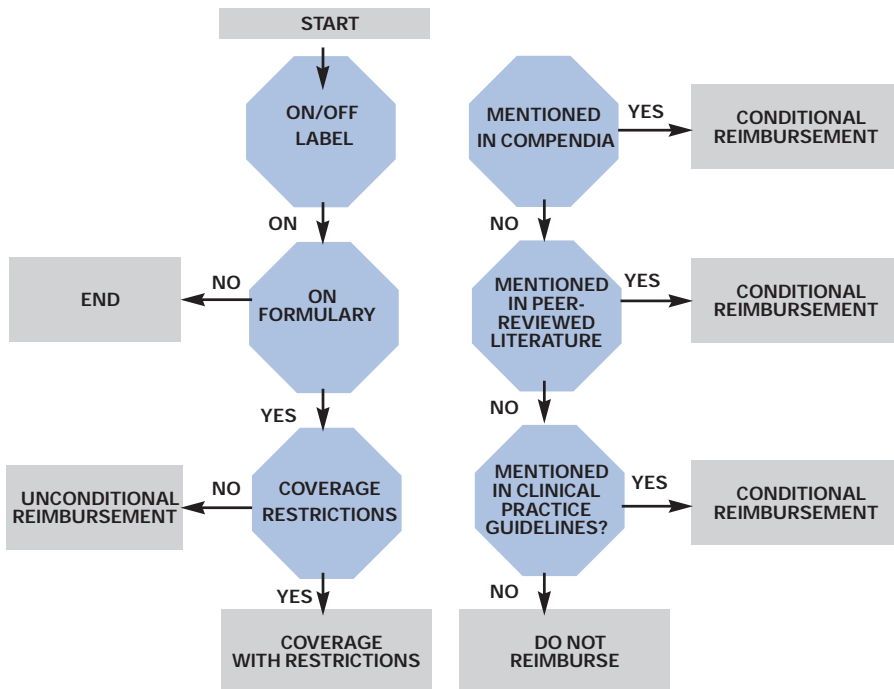
- La visita médica del *medical representative*, que le da una documentación prolija.
- En una conferencia o en un congreso donde se exponen nuevos conceptos y criterios de actuación.
- En seminarios y otras formas de formación médica continuada.
- Webs y determinados *blogs* que pueden estar vinculados a la industria farmacéutica.
- En EEUU ciertas compañías recomiendan qué indicaciones no registradas pueden ser tratadas con sus productos utilizando para ello a la fuerza de ventas. Todo ello sin ignorar que el propio médico desee o no

**Figura 7. DISTRIBUCIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LOS NUEVOS ANTIDEPRESIVOS EN ESPAÑA DE ACUERDO A LAS ENTIDADES NOSOLÓGICAS MÁS FRECUENTES**



Fuente: TNS, diciembre 2008

**Figura 8. CIRCUNSTANCIAS QUE EN EEUU DETERMINAN EL REEMBOLSO POR LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS DE SERVICIOS DE CUIDADOS MÉDICOS**



Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EEUU

utilizar la ‘nueva’ indicación *off-label*, independientemente de los intereses de la compañía.

La prescripción *off-label* viene a ser en EEUU del 31% (American Medical Association dice que un 40%), y oscila entre el 5% y el 31% en el caso de todos los psicofármacos (Radley et al. 2006). Uno de los problemas con mayor crítica que presenta la prescripción

de indicaciones no registradas consiste en la falta de pruebas (ensayos clínicos) confirmatorios. Esto sucede en el 70%, mientras que sólo el 30% de las prescripciones *off-label* tienen un contenido científico que avale esa indicación. Los antidepresivos son los que más se utilizan fuera de su indicación registrada en ancianos, orientados a facilitar un Estado de bienestar. En este contexto general, los antidepresivos se utilizan incluso para el insomnio y

diversas formas de dolor. Para las personas con más de 65 años el uso de *off-label* es 5,1 veces superior a los que están por debajo de esa edad. Los hombres son más propensos, 1,5 veces más que las mujeres.

Cuando se prescribe de esta manera, de forma indiscriminada, con escaso control, y falta de pruebas, se añade la ignorancia de las consecuencias en la seguridad en el manejo de estos productos. Podríamos incluso matizar, que en muchas ocasiones el propio paciente no recibe de su médico la información preceptiva, de que está utilizando un medicamento en indicaciones no registradas. Lo más curioso a nuestro entender y desde esta orilla, es que las aseguradoras de cuidados médicos (mutuas) hacen un reembolso de hasta el 75% de los medicamentos consumidos por prescripción *off-label*<sup>30</sup>. La figura 8 presenta el algoritmo de la toma de decisiones para este tipo de reembolso.

Los medios de comunicación tienen su impacto en las actitudes del médico prescriptor para con determinados medicamentos. De hecho las agencias de medicamentos emiten informes a los ciudadanos sobre la seguridad de los medicamentos llegan al médico, y consecuentemente modifican los hábitos de la prescripción y de otras conductas médicas. Efectivamente, el número de notificaciones de efectos adversos mediante la tarjeta amarilla aumenta por este tipo de comunicación en la prensa general. En EEUU la FDA utiliza la denominada *black box*, una forma de alerta para con la seguridad de los productos comercializados, y el pasado junio de 2008 alertaba de esta manera con referencia a los fármacos antipsicóticos e indicaciones *off-label* donde pacientes geriátricos tenían un mayor riesgo de fallecimiento<sup>31</sup>.

Ante estos hechos se debe abogar por un uso apropiado de los medicamentos, y trasladamos a la Administración la conclusión de que debe generar políticas de vigilancia obligatoria postregistro destinadas a esclarecer hallazgos clínicos no científicamente demostrados que puedan poner en peligro la seguridad del paciente.

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

El rápido crecimiento del consumo de medicamentos es un fenómeno del mundo occidental. En los países de la OCDE en el 2003 fue de un 32% respecto al año 1998. Para EEUU supuso un gasto de 450.000 millones de dólares (el primer mercado mundial; Norteamérica representa el 48% de todas las ventas de

medicamentos). En EEUU el crecimiento experimentado para este periodo interanual fue del 9,6%, mientras que Alemania lo hacía con un 3,5% —no obstante, los cambios del mercado estadounidense han producido un descenso de 1,6 % en 2007, que parecen ser reflejo de una etapa de incertidumbre relacionada con un freno al crecimiento, en parte motivado por las medidas de contención y competitivas de los genéricos—. Los estadounidenses generan muchos más beneficios a la industria farmacéutica que los europeos, algo así como en dos tercios más.

La regulación impuesta para analizar y contener el gasto farmacéutico ha hecho mella y reduce significativamente los beneficios de la industria farmacéutica. Los precios en países occidentales llegan a ser para productos con patente un 18-67% más bajos que en EEUU. Si tomamos como referencia a Alemania, los precios disminuyeron desde 1989 entre un 10% y un 25%. Se hace evidente el impacto del mercado de genéricos. En algunos casos puede percibirse que afecta al nivel de innovación en nuevas moléculas a comercializar, o bien del número de lanzamientos anuales.

Aunque no se esperan grandes cambios a medio plazo, en una situación de “crisis económica mundial” y con un descenso de comercialización del número de nuevas moléculas en el mercado farmacéutico, es de esperar una reacción innovadora por parte del sector farmacéutico que les garantice la explotación al máximo de sus productos, con un marketing más agresivo en la defensa de sus patentes, así como en la búsqueda de soluciones para conservar el *market share* de sus productos en los mercados. Y en la situación de “crisis global” se pronostica que el crecimiento para 2009 a nivel mundial no superará el 5%.

## Bibliografía

- Alloza JL. (Editor). *Clinical and Social Pharmacology. Postmarketing Period*. Editio Cantor-Verlag, Aulendorf, Germany, 1985. ISBN 3-87193-081-4
- Alloza JL. *Social Pharmacology: Conceptual Remarks*. *Drug Inf J* 2004; 38 : 321-329
- Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeauh-Geiss A, et al. *Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians*. *Ann Intern Med* 2008; 149: 734-750.
- Tufts CSDD Impact Report, May/June 2008. Vol 10, Nr. 3. Drug plans non-compliant with Medicare regulations in six therapeutic classes.
- Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, Bassett K, Lechin J, Kazanjian M, Evans RG, Pan R, Marion SA. How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* 2003; 169: 405-12.
- (Editorial) Europe on the brink of direct-to-consumer drug advertising. *Lancet* 2002; 359: 1709.
- French group wants radical change to EC review. *Scrip* 2002 (May 29th); 2750: 3.
- E-drug: HAI Europe Press release: EC Pharma Package Article 100b: Opening the door to advertising.  
<http://www.haiweb.org/10122008/Issue%20Quick%20Sheet%20DTCA.pdf>.  
<http://www.haiweb.org/10122008/DTCA%20Chronology%20Document.pdf> (Visitada 12.12.08)
- Formigós JA, Alloza JL. *Farmacología social de la información sobre medicamentos de prescripción en Internet*. *Med Clin (Bar)* 2007; 128: 504-7.
- <http://www.socialaudit.org.uk/Default.htm> (Visitada 30 junio 2008)
- The Washington Post (September 3rd 2009). In Settlement, A Warning To Drug-makers. Pfizer to Pay Record Penalty In Improper-Marketing Case.  
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/09/02/AR2009090201449.html>
- Los Angeles Post (September 3rd 2009) The Justice Department described Wednesday's settlement as the largest in its history. <http://www.latimes.com/business/la-fi-pfizer3-2009sep03,0,5032383.story>
- The New York Times (September 3rd 2009). The pharmaceutical giant Pfizer agreed to pay \$2.3 billion to settle civil and criminal allegations that it had illegally marketed its painkiller Bextra, which has been withdrawn. [http://www.nytimes.com/2009/09/03/business/03health.html?\\_r=1](http://www.nytimes.com/2009/09/03/business/03health.html?_r=1)
- The Wall Street Journal (September 3rd 2009). Pfizer to Plead Guilty To Improper Marketing. <http://online.wsj.com/article/SB125190160702979723.html>
- Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. <http://europa.eu/scadplus/leg/es/lvb/l22148.htm#AMENDINGACT> (Visitada 10 diciembre 2008)
- Radley D, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021-1026
- Chen H, Reeves J, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label Use of Antidepressant, Anticonvulsant, and Antipsychotic Medications Among Georgia Medicaid Enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 972-82.
- Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, Alexander GC, Meltzer D, Stafford R S. Prioritizing Future Research on Off-Label Prescribing: Results of a Quantitative Evaluation. *Pharmacotherapy* 2008; 28/12: 1443-1452.
- Rubin R. USA Today. 24-11-08. Study: Off-label drugs should be researched for safety. [http://www.usatoday.com/news/health/2008-11-24-off-label-drugs\\_N.htm](http://www.usatoday.com/news/health/2008-11-24-off-label-drugs_N.htm) (Visitado 25 noviembre 2008).
- Wang SS. Wall Street Journal. 24-11-08. Scientists Pinpoint Research Priorities for 14 Drugs Used 'Off-Label'. <http://blogs.wsj.com/health/2008/11/24/scientists-pinpoint-research-priorities-for-14-drugs-used-off-label/> ; (Visitada 25 noviembre 2008)
- Boyles S. WebMD Health News. 24-11-08. 'Off-Label' Drug Use Is Common. Report ID's 14 Drugs Prescribed for Conditions for Which They Are Not Approved by the FDA. <http://www.webmd.com/news/20081124/off-label-drug-use-common>. (Visitada 25 noviembre 2008)
- Reinberg S. Health Day. 24-11-08. Study Calls for Greater Scrutiny of "Off-Label" Drug Use. Doctors often prescribe medicines for conditions that haven't been studied thoroughly. <http://healththay.com/Article.asp?AID=621683> (Visitada 25 noviembre 2008).
- Ngoundo Mbongue TB, Sommet A, Pathak A, Montastruc JL. "Medicamentation" of society, non-diseases and non-medications: a point of view from social pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61; 309-13
- Rueda LG. Antidepresivos, el atajo equivocado ante los problemas. *La Razón* 2008. Sociedad, p. 30
- Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians (Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians). *Ann Intern Med* 2008; 149: 725-33.
- Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeauh-Geiss A, et al. *Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians*. *Ann Intern Med* 2008; 149: 734-750.
- Harris G. The New York Times. Research Center Tied to Drug Company (24-11-08). <http://www.nytimes.com/2008/11/25/health/25psych.html> (Visitada 25 noviembre 2008).
- Guidance for Industry: Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices (Draft Guidance). February 2008. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html> (Visitada 9 diciembre 2008).
- Waters R. Bloomberg (25-12-08). Harvard Teaching Hospital Reviewing J&J Ties to Psychiatry Unit. <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20601103&sid=atN6Se0NVbp0> (Visitada 25 noviembre 2008).
- Tufts CSDD Impact Report, March/April 2009; Vol 10, Nr. 2 : 1-4. 75 % of U.S. health plans reimburse off-label uses of prescription drugs.
- Wall Street Journal. Antipsychotics Will Display Drug Warning <http://online.wsj.com/article/SB121364689582978543.html.html#articleTabs%3Darticle> (Visitado 15 diciembre 2008)